

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-159767

(P2000-159767A)

(43) 公開日 平成12年6月13日 (2000.6.13)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
C 0 7 D 473/24		C 0 7 D 473/24	
233/90		233/90	A
473/16		473/16	
473/18		473/18	
473/34	3 0 1	473/34	3 0 1
		審査請求 未請求 請求項の数 6 F D (全 16 頁)	

(21) 出願番号 特願平10-353875

(22) 出願日 平成10年11月26日 (1998. 11. 26)

(71) 出願人 000183370

住友製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号

(71) 出願人 000231109

株式会社ジャパンエナジー

東京都港区虎ノ門二丁目10番 1 号

(72) 発明者 廣田 耕作

岐阜県岐阜市三田洞東 3-22-5

(72) 発明者 佐治木 弘尚

岐阜県岐阜市不動町 4-9

(74) 代理人 100062144

弁理士 青山 葆 (外 2 名)

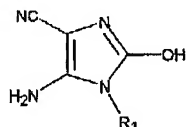
(54) 【発明の名称】 8-ヒドロキシアデニン誘導体の新規製造法

(57) 【要約】

【課題】 8-ヒドロキシアデニン誘導体の新規製造法の提供。

【解決手段】 式(3)

【化1】



(3)

中、Yは低級アルキル基、置換低級アルキル基、アリール基、置換アリール基、アミノ基、水酸基またはメルカプト基を意味する。】で表される化合物を製造する方法。

【式中、R₁は低級アルキル基、置換低級アルキル基、アルアルキル基、置換アルアルキル基、アリール基または置換アリール基を意味する。】で表される化合物と、式(4)【式中、Xは低級アルキル基、置換低級アルキル基、アリール基、置換アリール基、アミノ基または水酸基を意味する。】で表される化合物または式(5)

R₂-NC S (5)

【式中、R₂はアシル基を意味する。】で表される化合物を不活性溶媒中反応させることにより、式(6)【式

(2)

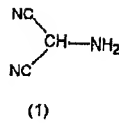
特開 2000-159767

1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式(1)

【化 1】

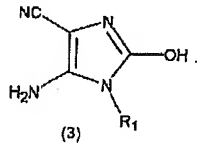


で表されるアミノマロノニトリルと、下記式 (2)

 R_1-NCO (2)

【式中、 R_1 は低級アルキル基、置換低級アルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を意味する。】で表される化合物を不活性溶媒中、加熱閉環させることを特徴とする下記式 (3)

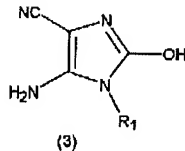
【化 2】



【式中、 R_1 は前掲と同じ。】で表される化合物の製造法。

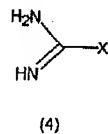
【請求項 2】 下記式(3)

【化 3】



【式中、 R_1 は低級アルキル基、置換低級アルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を意味する。】で表される化合物と、下記式 (4)

【化 4】

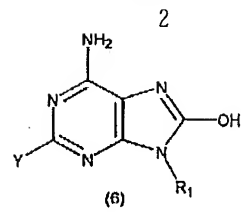


【式中、 X は低級アルキル基、置換低級アルキル基、アリール基、置換アリール基、アミノ基または水酸基を意味する。】で表される化合物または下記式 (5)

 $R_2-NC S$ (5)

【式中、 R_2 はアシル基を意味する。】で表される化合物を不活性溶媒中反応させることを特徴とする下記式 (6)

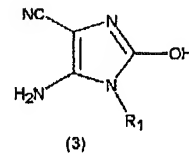
【化 5】



【式中、 Y は低級アルキル基、置換低級アルキル基、アリール基、置換アリール基、アミノ基、水酸基またはメルカプト基を意味し、 R_1 は前掲と同じ。】で表される化合物の製造法。

【請求項 3】 下記式(3)

【化 6】

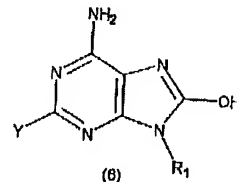


【式中、 R_1 は低級アルキル基、置換低級アルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を意味する。】で表される化合物と、下記式 (5)

 $R_2-NC S$ (5)

【式中、 R_2 はアシル基を意味する。】で表される化合物を不活性溶媒中反応させることを特徴とする下記式 (6)

【化 7】

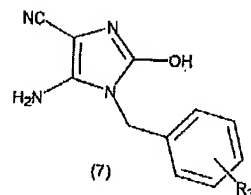


【式中、 Y はメルカプト基を意味し、 R_1 は前掲と同じ。】で表される化合物の製造法。

【請求項 4】 R_1 がアラルキル基または置換アラルキル基であり、 R_2 がアロイル基または置換アロイル基である請求項 3 に記載の化合物の製造法。

【請求項 5】 一般式 (7)

【化 8】



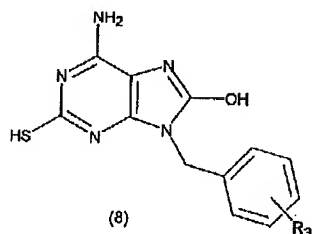
【式中、 R_3 は水素原子あるいはベンゼン環上の一つ以上の置換基を意味し、同一もしくは異なって、水酸基、低級アルキル基、置換低級アルキル基、低級アルコキシ

基、置換低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、置換低級アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、ハロゲン原子、ニトロ基またはシアノ基を意味する。] で表される化合物と、下記式 (5)



[式中、 R_2 はアシル基を意味する。] で表される化合物を不活性溶媒存在下で反応させ、ついで塩基存在下に閉環させることを特徴とする下記式 (8)

【化 9】



[式中、 R_3 は前掲と同じ。] で表される化合物の製造法。

【請求項 6】 R_2 がベンゾイル基であり、 R_3 が水素原子またはハロゲン原子である請求項 5 に記載の化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、インターフェロン生成誘導活性を有する 8-ヒドロキシアデニン誘導体とその有用な合成中間体の新規な製造方法に関する。本発明で得られる合成中間体は、インターフェロン生成誘導活性を有する種々の 8-ヒドロキシアデニン誘導体に誘導できる、汎用合成中間体として有用である。

【0002】

【従来の技術】 最近になり、9-ベンジル-8-ヒドロキシアデニン誘導体、9-ベンジル-8-メルカプトアデニン誘導体等にインターフェロン生成誘導活性があることが見出されたので (WO98/01448号国際公開公報などを参照)、新たな創薬のために、これをリード化合物としてアデニン骨格の 2 位および 9 位に種々の置換基を有する 8-ヒドロキシアデニン誘導体の合成が試みられた。しかし、従来法では合成が極めて煩雑であること、また目的とする 2 位および 9 位の置換基が限定されること、さらには目的とする 8-ヒドロキシアデニン誘導体の収率が低いこと等から、新規な合成方法の開発が期待されていた。

【0003】

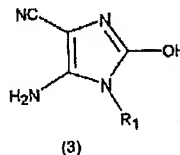
【発明が解決しようとする課題】 本発明の課題は、インターフェロン生成誘導活性を有する 8-ヒドロキシアデニン誘導体の新たな製造方法、並びにその合成工程で

使用される有用な合成中間体の新規な製造方法を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、種々の 8-ヒドロキシアデニン誘導体を効率よく合成するために、まず 2-ヒドロキシイミダゾール骨格から 8-ヒドロキシアデニン骨格への骨格合成ルートを種々検討した。その結果、下記式 (3)

【化 10】

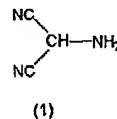


[式中、 R_1 は低級アルキル基、置換低級アルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を意味する。] で表される化合物を中間原料に用いれば、種々の 8-ヒドロキシアデニン誘導体へ誘導可能であることを見出した。

【0005】 そこで本発明者らは、上記化合物 (3) と各種の閉環試薬との反応を試み、8-ヒドロキシアデニン誘導体への環構築反応を鋭意検討した。その結果、本発明の製造方法により、アデニン環の 2 位にアルキル基、アリール基、アミノ基、水酸基あるいはメルカプト基などの置換基を有する 8-ヒドロキシアデニン誘導体が簡便かつ収率よく得られることを見出した。さらに本発明者らは、この 2 位に水酸基あるいはメルカプト基を置換基として有する 8-ヒドロキシアデニン誘導体が、種々の 2 位の置換基を導入するための効率的な中間体として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】 即ち、本発明は、(a) 下記式 (1)

【化 11】

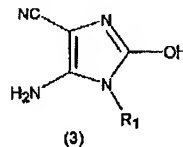


で表されるアミノマロノニトリルと下記式 (2)



[式中、 R_1 は低級アルキル基、置換低級アルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を意味する。] で表される化合物を不活性溶媒中、加熱閉環することにより、下記式 (3)

【化 12】



(4)

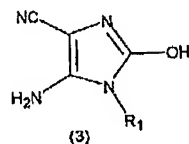
特開2000-159767

5

〔式中、 R_1 は前掲と同じ。〕で表される化合物を製造する方法、

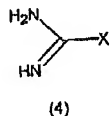
【0007】(b) 下記式(3)

【化13】



〔式中、 R_1 は前掲と同じ。〕で表される化合物と、下記式(4)

【化14】

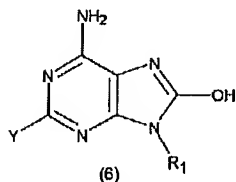


〔式中、Xは低級アルキル基、置換低級アルキル基、アリール基、置換アリール基、アミノ基または水酸基を意味する。〕で表される化合物または一般式(5)

 R_2-NCS (5)

〔式中、 R_2 はアシル基を意味する。〕で表される化合物を不活性溶媒中反応させることにより、下記式(6)

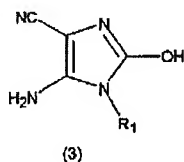
【化15】



〔式中、 R_1 は低級アルキル基、置換低級アルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を意味し、Yは低級アルキル基、置換低級アルキル基、アリール基、置換アリール基、アミノ基、水酸基またはメルカプト基を意味する。〕で表される化合物を製造する方法、

【0008】(c) 下記式(3)

【化16】



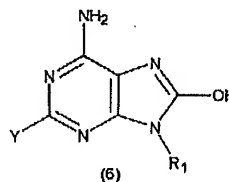
〔式中、 R_1 は前掲と同じ。〕で表される化合物と、一般式(5)

 R_2-NCS (5)

6

〔式中、 R_2 は前掲と同じ。〕で表される化合物を不活性溶媒中反応させることにより、式(6)

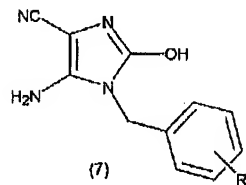
【化17】



10 〔式中、 R_1 はおおよびYは前掲と同じ。〕で表される化合物を製造する方法、(d) R_1 がアラルキル基または置換アラルキル基であり、 R_2 がアロイル基または置換アロイル基であり、Yがメルカプト基である上記

【0009】(e) 下記式(7)

【化18】



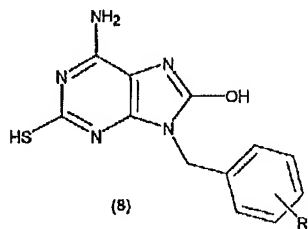
〔式中、 R_3 は水素原子あるいはベンゼン環上の一つ以上の置換基を意味し、同一もしくは異なって、水酸基、低級アルキル基、置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、置換低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、置換低級アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、置換低級アルコキシカルボニル基、置換アラルキルオキシカルボニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、ハロゲン原子、ニトロ基またはシアノ基を意味する。〕で表される化合物と一般式(5)

 R_2-NCS (5)

〔式中、 R_2 は前掲と同じ。〕で表される化合物を不活性溶媒存在下で反応させ、溶媒を留去後あるいはそのまま塩基存在下に閉環させることを特徴とする下記式

(8)

40 【化19】



〔式中、 R_3 は前掲と同じ。〕で表される化合物を製造する方法、おおよび(f) R_2 がベンゾイル基であり、 R_3 が水素原子またはハロゲン原子である、上記(e)

50

に記載の化合物を製造する方法、に関する。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明方法で使用可能な原料化合物(2)、(3)、(4)および(5)における置換基 R_1 、 R_2 、 R_3 、XおよびYで示される基について、以下に具体的に説明する。 R_1 および R_3 における低級アルキル基としては、例えば、炭素数1～6の直鎖または分枝状のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。)、炭素数3～7のシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。)、炭素数4～10のシクロアルキルアルキル基(例えば、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基等が挙げられる。)

【0011】 R_1 および R_3 における置換低級アルキル基とは、一つまたは複数の置換基で置換された上記低級アルキル基を意味する。当該置換基としては例えば、水酸基、低級アルキル基、置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、置換低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、置換低級アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、ハロゲン原子、ニトロ基またはシアノ基を挙げることができる。より具体的には、例えば、炭素数1～6の直鎖状あるいは分枝状の低級アルキル基(例えばメチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基等が挙げられる。)、炭素数1～6の低級アルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。)、炭素数1～6のアルカノイル基(例えば、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。)、炭素数7～11のアロイル基(例えば、ベンゾイル基、p-トルオイル基、ナフトイル基等が挙げられる。)、カルボキシ基、炭素数2～7の低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられる。)、アミノ基、低級アルキルアミノ基(例えば、炭素数1～6のアルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が挙げられる。)、ジ低級アルキルアミノ基(例えば、同一または異なる2個の炭素数1～6の低級アルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、例えば、ジメチルアミノ基、

ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が挙げられる。)、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基(例えば、炭素数1～6のアルキル基で置換されたカルバモイル基が挙げられ、例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基等が挙げられる。)、ジ低級アルキルカルバモイル基(例えば、同一または異なる炭素数1～6のアルキル基で置換されたカルバモイル基が挙げられ、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基等が挙げられる。)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素等が挙げられる。))が挙げられる。

【0012】 R_1 におけるアラルキル基としては、例えばフェニル基あるいはナフチル基等のアリール基が置換した前記低級アルキル基を挙げることができる。具体的には、例えばベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基等を挙げることができる。 R_1 における置換アラルキル基とは、一つまたは複数の置換基で置換された上記アラルキル基を意味し、置換基としては上記置換低級アルキル基において挙げられた置換基と同じ置換基を挙げることができる。 R_1 におけるアリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6～10の単環式または縮環式アリール基が挙げられる。 R_1 における置換アリール基とは、一つまたは複数の置換基で置換された上記アリール基を意味し、置換基としては上記置換低級アルキル基において挙げられた置換基と同じ置換基を挙げることができる。

【0013】 R_2 におけるアシル基としては例えば、炭素数1～6の低級アルカノイル基(例えば、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。)、あるいは炭素数7～11のアロイル基(例えば、ベンゾイル基、p-トルオイル基、ナフトイル基等が挙げられる。さらに、これらアルカノイル基、アロイル基は一つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。 R_2 は、反応中間体から離脱する基であり、その上の存在する置換基としては、上記 R_1 における置換低級アルキル基において挙げられた置換基と同じ置換基を挙げることができる。

【0014】 R_3 における低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の炭素数1～6の低級アルコキシ基が挙げられる。 R_3 における置換低級アルコキシ基とは、一つまたは複数の置換基で置換された上記低級アルコキシ基を意味し、置換基としては上記置換低級アルキル基において挙げられた置換基と同じ置換基を挙げることができる。 R_3 における低級アルカノイル基としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等の炭素数1～6の低級アルカノイル基が挙げられる。 R_3 における置換低級アルカノイ

ル基とは、一つまたは複数の置換基で置換された上記低級アルカノイル基を意味し、置換基としては上記置換低級アルキル基において挙げられた置換基と同じ前記置換基を挙げることができる。R₃におけるアロイル基としては、例えば、ベンゾイル基、p-トルオイル基、ナフトイル基等の炭素数7～11のアロイル基が挙げられる。R₃における置換アロイル基とは、一つまたは複数の置換基で置換された上記アロイル基を意味し、置換基としては上記置換低級アルキル基において挙げられた置換基と同じ置換基を挙げることができる。R₃における低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の炭素数2～11の低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基が挙げられる。R₃における置換低級アルコキシカルボニル基、置換アラルキルオキシカルボニル基とは、一つまたは複数の置換基で置換された上記低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基を意味し、置換基としては上記置換低級アルキル基において挙げられた置換基と同じ置換基を挙げることができる。

【0015】R₃における低級アルキルアミノ基としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等の炭素数1～6の低級アルキル基で置換されたアミノ基が挙げられる。R₃におけるジ低級アルキルアミノ基としては、例えば、同一あるいは異なった二つの炭素数1～6の低級アルキル基で置換されたアミノ基が挙げられ、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が挙げられる。R₃における低級アルキルカルバモイル基としては、例えば炭素数1～6の低級アルキル基で置換さ*

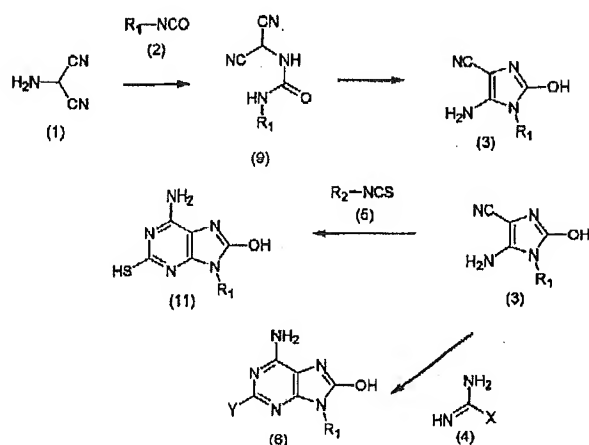
*れたカルバモイル基が挙げられ、例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基等が挙げられる。R₃におけるジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えば、同一あるいは異なった二つの炭素数1～6のアルキル基で置換されたカルバモイル基が挙げられ、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基等が挙げられる。R₃におけるハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

【0016】本発明方法で使用可能な原料化合物の好ましい態様の一つとして、式(2)のイソシアノアート化合物におけるR₁として、例えばベンジル基等のアラルキル基、例えば4-フルオルベンジル基等のハロゲン原子が置換した置換アラルキル基が挙げられ、また、一般式(5)のイソチオシアノアート化合物におけるR₂として、例えばベンゾイル基等のアロイル基が挙げられる。加えて、R₁として、例えばベンジル基等のアラルキル基、例えば4-フルオルベンジル基等のハロゲン原子が置換した置換アラルキル基を選択すると、最終目的化合物である式(6)の8-ヒドロキシアデニン誘導体においても、好ましい化合物となる。即ち、先にインターフェロン生合成誘導活性があることが見出された9-ベンジル-8-ヒドロキシアデニン誘導体等(WO98/01448号国際公開公報などを参照)の合成に適用できる。

【0017】本発明方法の概要は、例えば以下の合成スキームIで示すことができる。なお、以下に記載のない出発原料化合物は、公知の方法またはそれに準じた方法に従い製造することができる。

〔合成スキームI〕

〔化20〕



〔式中、R₁、R₂、XおよびYは前掲と同じ。〕

【0018】反応中間体化合物(9)は、有機溶媒中、化合物(1)と化合物(2)とを反応させることにより得ることができる。反応は塩基存在下または非存在下で行うこ

とができる。塩基としては例えば、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の第三級アミン、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン等のピリジン類等の有機

塩基等が挙げられる。有機溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0019】化合物(3)は、前記の有機溶媒またはこれらの混合溶媒中、反応中間体化合物(9)を閉環させることにより得ることができる。反応は塩基存在下または非存在下で行うことができる。塩基としては例えば、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の第三級アミン、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン等のピリジン類等の有機塩基が挙げられる。有機溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒、さらには、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、溶媒の沸点付近の範囲から選択される。

【0020】なお、出発原料の化合物(1)は、有機スルホン酸塩、例えば、p-トルエンスルホン酸塩としたものをを用いることができる。この際には、反応に際して、塩を形成している有機スルホン酸、例えば、p-トルエンスルホン酸を有機塩基、好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の第三級アミンを添加して外したのち、式(2)のイソシアネート化合物を反応液に加える。なお、前記の塩を形成している有機スルホン酸、例えば、p-トルエンスルホン酸を除去する目的で添加する有機塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミンの量は、化合物(1)のp-トルエンスルホン酸塩に対して、当量を僅かに下回る量、好ましくは0.8~0.9当量程度を用いると、収率の向上をもたらす。即ち、用いる有機塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミンの添加量が、当量あるいは当量を超えると、遊離した化合物(1)アミノマロノニトリル自体の自己縮合反応が活発化し、その影響により収率の低下が引き起こされる。

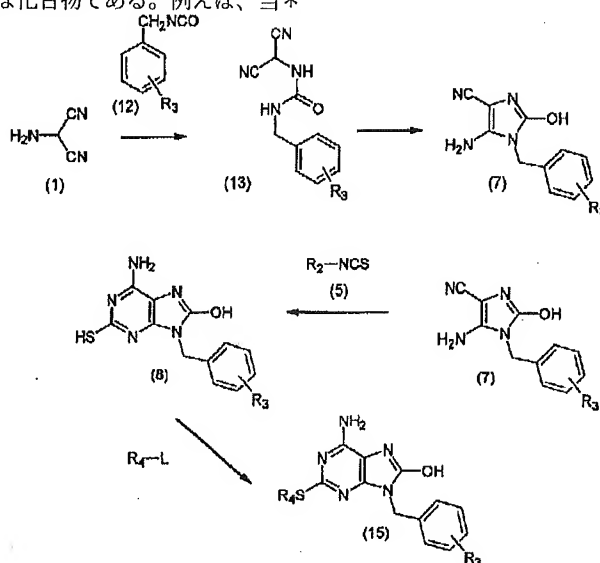
【0021】化合物(11)は、化合物(3)と化合物(5)を有機溶媒中、付加反応させ、その後、閉環反応することにより得ることができる。即ち、まず、化合物(3)の5位アミノ基にイソチオシアネート化合物(5)を付加させ、チオウレア中間体に導き、次いで、4位のシアノ基とチオウレア間で閉環させ、化合物(11)を得る。この際、化合物(5)に由来するアシル基R₂は、閉環反応の過程で脱離する。付加反応は塩基存在下または非存在下で行うことができる。塩基としては例えば、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、トリエ

チルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の第三級アミン類、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン等のピリジン類等が挙げられる。有機溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0022】化合物(11)への閉環反応は、上記付加反応後の取得化合物を塩基存在下、水あるいは有機溶媒またはこれらの混合溶媒中反応させることにより行うことができる。上記付加反応後の取得化合物は、化合物(3)の2位水酸基にもイソチオシアネート化合物(5)が付加し、チオカルバミン酸エステル体を含むが、前記閉環反応において、化合物(5)に由来するアシル基R₂と同じく、存在する塩基、例えば、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物により、容易に脱離し、水酸基が再生される。有機溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン系溶媒等が挙げられる。塩基としては例えば、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、アンモニア等の無機塩基、トリエチルアミン等の第三級アミン類、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン等のピリジン類等の有機塩基が挙げられる。反応温度は例えば、約室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0023】化合物(6)は、化合物(3)と化合物(4)を有機溶媒中、付加閉環反応することにより得ることができる。反応は塩基存在下または非存在下で行うことができる。塩基としては例えば、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の第三級アミン類、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン等のピリジン類等が挙げられる。有機溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。また、化合物(4)のアミジン化合物は、アミジン塩酸塩を用いることができ、その際には、アミジン塩酸塩に対して、アルカリ金属、例えば、金属ナトリウムを当量ないしは当量を僅かに下回る量、即ち、0.8~0.9当量程度を添加し、遊離するアミジン化合物を反応に用いるのが好ましい。また、還流点付近で反応を行う際には、アミジン自体の分解反応も進むため、化合物(4)のアミジン化合物を大過剰量、例えば、4当量程度以上を用いることで収量の向上が図れ、好ましい。

【0024】本発明方法における好ましい一つの態様として、化合物(2)としてベンズルイソシアネート誘導体を使用し、さらに閉環試薬として化合物(5)を用いて、Yがメルカプト基である9-ベンジル-8-ヒドロキシアデニン誘導体を合成する方法が挙げられる。当該アデニン誘導体は2位側鎖に種々の置換基を導入するための汎用中間体として有用な化合物である。例えば、当*



* 該アデニン誘導体とアルキルハライド等を反応させることにより容易にプリン骨格の2位に置換基を導入することができる。その概要を以下の合成スキームI Iで示す。

【0025】[合成スキームI I]

【化21】

[式中、R₄は低級アルキル基を意味し、Lはヨウ素原子、臭素原子等のハロゲン原子等の脱離基を意味し、R₂およびR₃は前掲と同じ。]

反応は前述の合成スキームIの記載と同様に行うことができる。化合物(15)は、化合物(8)とR₄-L(但し、Lは前掲と同じ。)と塩基存在下、有機溶媒中、反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の第三級アミン類、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等のピリジン類等が挙げられる。有機溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0026】本発明方法で得られる8-ヒドロキシアデニン誘導体(6)または種々のアデニン誘導体を効率よく製造するための中間体(8)、(11)は通常の方法で精製することができる。例えば、カラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼン、

トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン系溶媒等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。また、上述の反応を実行する際、必要ならば、保護、脱保護の技術を用いることができる。保護、脱保護の技術の技術については、(T.W.Greene and P.G.M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 1990)に詳しく記されている。

【0027】加えて、本発明者らは、上述したイソシアナート化合物(2)に変えて、対応するアミン化合物(22)；R₁-NH₂とカルボニル化試薬、例えば、トリホスゲン((C₆H₅CO)₂CO)等を組み合わせ、反応系内でイソシアナートまたはその等価体を生成させ、これを用いて類似の反応により、化合物(3)の合成が可能であることを見出した。一例として、カルボニル化試薬として、トリホスゲン((C₆H₅CO)₂CO)を用いた場合の反応を説明する。トリホスゲンは、カルボニル化試薬として、アミン化合物(22)に対して、1/3当量が化学量論量となり、イソシアナート化合物(2)を生成する際、2分子の塩化水素を派生する。この派生する塩化水素を除去するため、塩基、好ましくは、第三級アミン、例えば、ジイソプロピルエチルアミン等を添加する。なお、反応系内で生成するイソシアナート化合物(2)を単離することなく、そのまま化合物

(1) との反応に用いるので、前記塩基としては、化合物(1)のp-トルエンスルホン酸塩から、p-トルエンスルホン酸の脱離に用いられる第三級アミン、例えば、ジイソプロピルエチルアミン等を用いるのが好ましい。アミン化合物(22)とカルボニル化試薬、トリホスゲンとの反応は、低温で行うのが好ましく、例えば、 -90°C (ドライアイス-ヘキサン) ~ 氷冷下 (0°C) にて行うのが好ましい。溶媒は、次の化合物(1)との反応においても使用される、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフ

ラン等のエーテル系溶媒等を用いるのが好ましい。
 【0028】例えば、冷却した1/3当量のトリホスゲン溶液に、1当量のアミン化合物(22)と2当量を僅かに下回る量の第三級アミン、例えば、1.6~1.8当量程度のジイソプロピルエチルアミン等を滴下して反応を行うのが好ましい。即ち、この順にて、トリホスゲン溶液にアミン化合物(22)を徐々に加えることで、例えば、ウレア型化合物の副生を抑えることができる。反応系には、アミン化合物(22)のアミノ基にクロロ

20 フォルミル基($-\text{COCl}$)が置換した化合物も混在することが予想されるが、これも、化合物(1)との反応で、反応中間体化合物(9)を生成することができる。従って、1当量のアミン化合物(22)と1当量を僅かに下回る量の第三級アミン、例えば、0.8~0.9当量程度のジイソプロピルエチルアミン等を滴下して反応を行い、相当量が、アミン化合物(22)のアミノ基にクロ

30 フォルミル基($-\text{COCl}$)が置換した化合物に止まる条件で反応を行うこともできる。次いで、イソシアナート化合物(2)の生成がなった液に、1当量の化合物(1)のアミノマロニトリルp-トルエンスルホン酸塩に1当量を僅かに下回る量の第三級アミン、例えば、0.8~0.9当量程度のジイソプロピルエチルアミン等を添加した液を滴下して、付加閉環反応を行い、化合物(3)に導くことができる。なお、当初、1当量のアミン化合物(22)と1当量を僅かに下回る量の第三級アミン、例えば、0.8~0.9当量程度のジイソプロ

40 ピルエチルアミン等を用いた際には、化合物(1)のアミノマロニトリルp-トルエンスルホン酸塩と1当量を僅かに下回る量の第三級アミン、さらに当初の反応において不足している0.8~0.9当量程度のジイソプロ

【0029】上述した第一の反応を、1当量のアミン化合物(22)と1当量を僅かに下回る量の第三級アミン、例えば、0.8~0.9当量程度のジイソプロピルエチルアミン等を滴下して反応を行い、相当量が、アミン化合物(22)のアミノ基にクロロフォルミル基($-\text{COCl}$)が置換した化合物に止まる条件で反応を行うと、不要なウレア型化合物の副生を抑えることができ好ましい。また、この反応系内で、イソシアナートの等価体に相当するアミン化合物(22)のアミノ基にクロロ

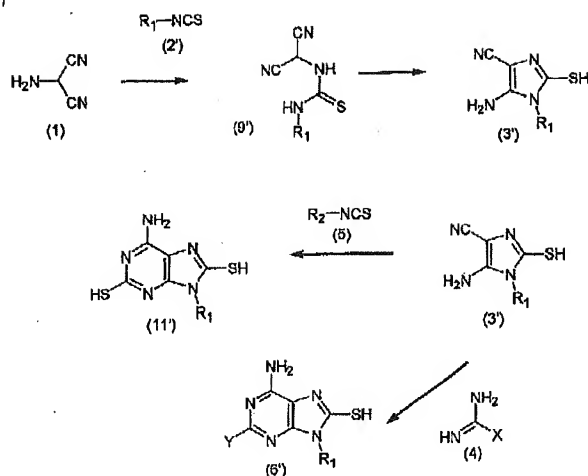
20 フォルミル基($-\text{COCl}$)が置換した化合物が生成する手法は、予め別途に合成・分離したイソシアナート化合物(2)が入手が困難な際にその有効な代替手段となる。加えて、イソシアナート化合物(2)の R_1 によっては、上記合成ルートIにおける収率が低い場合にも、より高い収率を達成できる。なお、このイソシアナート化合物(2)に変えて、対応するアミン化合物(22) ; R_1-NH_2 とカルボニル化試薬、例えば、トリホスゲン ($(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{CO}$) を組み合わせる手法は、イソシアナート化合物(2)が置換ベンジルイソシアナ

30 ート化合物(15)の場合にも適用できる。その際、置換ベンジル基のベンゼン環上の置換基が、電子吸引性の基は勿論のこと、電子供与性の基の場合にも、より高い収率を達成できる。

【0030】さらに、本発明者らは、上記のイソシアナート化合物(2)に換えて、イソチオシアナート化合物(2') ; R_1-NCS を用いると、全く類似の反応により、式(3)のイミダゾール化合物中の2位水酸基が、メルカプト基に換わった化合物(3') が合成できることを見出した。また、この2-メルカプトイミダゾール誘導体化合物(3') を中間原料として、上述した合成スキームIに準じて、アデニン誘導体に導くことができ、式(6)の8位水酸基がメルカプト基に換わった化合物(6') が合成できることを見出した。即ち、上述した合成スキームIあるいは合成スキームII' に対応して、下記の合成スキームI' あるいは合成スキームII' の反応が可能であることを見出した。なお、反応条件の詳細は、上述した合成スキームIあるいは合成スキームIIに全く準じる。

[合成スキームI']

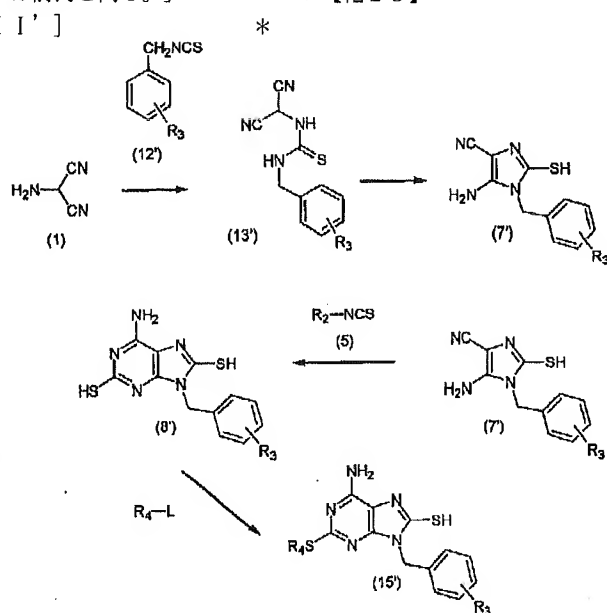
【化22】



[式中、 R_1 、 R_2 、 X および Y は前掲と同じ。]

* 【化 2 3】

【0031】 [合成スキーム I I']



[式中、 R_4 は低級アルキル基を意味し、 L は脱離基を意味し、 R_2 および R_3 は前掲と同じ。]

反応は前述の合成スキーム I の記載と同様に行うことができる。

【0032】本発明方法により効率よく取得される 8-ヒドロキシアデニン誘導体(6)、並びにそれから誘導される化合物(15)はインターフェロン誘導剤としては医薬として経口的または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等で投与することができる。非経口的に投与する場合は例えば溶液、乳剤、懸濁液等の液剤を注射剤の形で投与すること、坐剤の形で直腸投与すること、経皮剤として皮膚より投与すること、噴霧剤として投与すること等ができる。また、持続性製剤として投与することもできる。このような投与剤型は通常の担体、賦形剤、結合剤、安定

剤などと有効成分を配合することにより一般的方法に従って製造することができる。注射剤型で用いる場合には、緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。投与量、投与回数は対象とする疾患、患者の症状、年齢、体重、性別等、および投与形態、製剤によって異なるが、経口投与する場合、通常、有効成分は成人に対して1日当たり約1~1000mgの範囲、好ましくは約10~500mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には、有効成分は約0.1~500mgの範囲、好ましくは約3~約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

【0033】

【実施例】以下に実施例および参考例を挙げて本発明方法を具体的に説明する。なお、これらは、例示に過ぎず、本発明方法がこれらに限定されるものではない。

【0034】実施例 1

5-アミノ-1-ベンジル-4-シアノ-2-ヒドロキシイミダゾール：アミノマロニトリルのp-トルエンスルホン酸塩 7.0 g (27.6mM) を無水テトラヒドロフラン (THF) の 50 ml に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン 3.62 ml (21.5mM; 0.9当量) を加えた。室温下 10 分間攪拌後、ベンジルイソシアネート 5.12 ml (41.6mM) の無水 THF 溶液を徐々に滴下する。反応液を室温下 24 時間攪拌し、溶媒を減圧留去する。残渣に酢酸エチル 150 ml を加え、飽和食塩水 150 ml で 2 回洗浄し、次いで 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 150 ml で 2 回抽出する。抽出液を合わせ、10 % 硫酸水素ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチル 300 ml で再抽出した。再抽出した酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残渣に酢酸エチル 10 ml を加え、粉碎し、吸引濾過することにより、5-アミノ-1-ベンジル-4-シアノ-2-ヒドロキシイミダゾールが 4.96 g 得られた (収率 84 %)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 9.86(1H, s, 2-OH), 7.27(5H, m, Ph), 6.49(2H, s, 4-NH₂), 4.75(2H, s, 3-CH₂ Ph)

m.p.: 216-218°C

IR(KBr cm⁻¹): 2202, 1722, 1654

Mass m/z (rel. intensity): 214(M⁺, 28 %), 91(100 %)

【0035】実施例 2

5-アミノ-4-シアノ-1-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシイミダゾール：アミノマロニトリルのp-トルエンスルホン酸塩 2.53 g (10mM) を無水 THF の 50 ml に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン 1.29 g (10mM) と 4-フルオロベンジルイソシアネート 1.37 g (10mM) を加え、室温下 24 時間攪拌し、溶媒を減圧留去する。残渣に酢酸エチル 150 ml を加え、飽和食塩水で洗浄し、次いで有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。抽出液を合わせ、10 % 硫酸水素カリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。残渣を 1 % メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、5-アミノ-4-シアノ-1-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシイミダゾールが 1.93 g 得られた (収率 89 %)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 9.93(1H, brs, 2-OH), 7.31(2H, m), 7.15(2H, m), 6.53(2H, brs, 4-NH₂), 4.75(2H, s, 3-CH₂)

m.p.: 208-211°C

Mass m/z (rel. intensity): 232(M⁺, 29 %), 109(100 %)

【0036】実施例 3

6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン：5-アミノ-1-ベンジル-4-シアノ-2-ヒドロキシイミダゾール 3.0 g (12.4mM) を乾燥 THF 90 ml に溶解し、ベンゾイルイソチオシアネート 5.0 ml (37.3mM) を徐々に滴下した。反応液を室温下 24 時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣をエ

ーテルで洗浄し、オレンジ色のベンゾイルイソチオシアネート付加物を得た。さらなる精製処理を行うことなく、得られた付加物 554 mg を THF 25 ml に懸濁し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を加える。48 時間加熱還流を行った後、溶媒を約 5 ml まで濃縮する。この溶液を 10 % 硫酸水素ナトリウム水溶液で pH 3 とし、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を熱メタノールで洗浄することにより、6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン (9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトアデニン) を 102 mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 12.09(1H, s, 2-SH), 9.99(1H, s, 8-OH), 7.32(5H, m, Ph), 6.69(2H, s, 6-NH₂), 4.83(2H, s, 9-CH₂ Ph)

m.p.: 286-288°C

UV(MeOH) λ max: 336nm, 285nm, 250nm

【0037】実施例 4

6-アミノ-9-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン：5-アミノ-4-シアノ-1-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシイミダゾール 1.90 g (8.97mM) を乾燥 THF 50 ml に溶解し、ベンゾイルイソチオシアネート 2.87 g (17.6mM) を徐々に滴下した。反応液を室温下 8 時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣をエーテルで洗浄し、ベンゾイルイソチオシアネート付加物を得た。得られた付加物を THF と 1 N 水酸化ナトリウムの混合溶液中で 40 時間の加熱還流を行った後、10 % 硫酸水素カリウム水溶液で中和し、析出した結晶を濾取することにより、6-アミノ-9-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン [9-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2-メルカプトアデニン] を 1.22 g 得た (収率 48 %)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 10.14(1H, s), 7.31(2H, m), 7.15(2H, m), 6.83(2H, s), 4.84(2H, s)

【0038】実施例 5

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メチルチオアデニン：粗製の 9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトアデニン 264 mg (0.97mM) を無水ジメチルホルムアミド (DMF) 20 ml に懸濁し、炭酸カリウム 147 mg (1.07mM) を加え、室温下 1 時間攪拌後ヨウ化メチル 0.066 ml (1.07mM) を徐々に滴下する。反応液を室温下 1 時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル 25 ml に溶解し、水 25 ml、飽和食塩水 25 ml、水 25 ml で順次洗浄する。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノールで再結晶することにより、9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メチルチオアデニンが 121 mg 得られた (粗収率 43 %)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 10.20(1H, s, 8-OH), 7.38(5H, m, Ph), 6.59(2H, s, 6-NH₂), 4.95(2H, s, 9-CH₂ Ph), 2.49(3H, s, 2-SM

e)

m.p.: 265-267°C

【0039】実施例 6

9-ベンジル-2-ブチルチオ-8-ヒドロキシアデニン：粗製の9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトアデニン700mg (2.56mM)を無水ジメチルホルムアミド(DMF)20mlに懸濁し、炭酸カリウム353mg (2.56mM)を加え、室温下1時間攪拌後ブチルプロマイド0.274ml (2.56mM)を徐々に滴下する。反応液を室温下1時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル25mlに溶解し、水25ml、飽和食塩水25ml、水25mlで順次洗浄する。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノールで再結晶することにより、9-ベンジル-2-ブチルチオ-8-ヒドロキシアデニンが208mg得られた(粗収率25%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 10.18(1H, s, 8-OH), 7.38(5H, m, Ph), 6.58(2H, s, 6-NH₂), 4.96(2H, s, 9-CH₂Ph), 3.08(2H, t, J=7.3Hz, 2-SCH₂), 1.65(2H, m, -CH₂), 1.44(2H, m, -CH₂), 0.94(3H, t, J=7.3Hz, -Me)

m.p.: 278-280°C

【0040】実施例 7

6-アミノ-9-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2-メチルチオプリン：粗製の6-アミノ-9-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン200mg (0.69mM)をメタノール20mlに懸濁し、炭酸カリウム190mg (1.37mM)を加え、次いでヨウ化メチル975mg (6.87mM)を加え室温下30分間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を3%メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、6-アミノ-9-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2-メチルチオプリン[9-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2-メチルチオアデニン]が63mg得られた(粗収率30%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 10.11(1H, brs, 8-OH), 7.37(2H, m), 7.15(2H, m), 6.53(2H, s, 6-NH₂), 4.87(2H, s, 9-CH₂), 2.43(3H, s, 2-SMe)

【0041】実施例 8

5-アミノ-1-ベンジル-4-シアノ-2-ヒドロキシイミダゾール

トリホスゲン((Cl₃CO)₂CO)391mg (1.32mmol)を無水テトラヒドロフラン(THF)の10mlに溶解し、-90°C(ドライアイス-ヘキサン)に冷却し、ベンジルアミン0.43ml (3.95mmol)及びジイソプロピルエチルアミン1.04ml (3.16mmol; 0.8当量)の無水THF溶液(20ml)を1時間以上かけて、徐々に滴下混合する。-90°Cで、さらに30分間攪拌を行う。別途、アミノマロニトリルのp-トルエンスルホン酸塩1.00g (3.

95mmol)を無水THF10mlに懸濁し、p-トルエンスルホン酸脱離に用いるジイソプロピルエチルアミン1.04ml (3.16mmol; 0.8当量)を加えた。また、上記のトリホスゲンとベンジルアミンとの反応で派生する塩化水素をの除去に利用されるジイソプロピルエチルアミン1.04ml (3.16mmol; 0.8当量)をさらに加えた。これを室温下10分間攪拌した溶液を、室温下、上記の反応液に徐々に滴下する。滴下終了後、液温を徐々に室温に戻し、さらに10時間攪拌を続ける。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル100mlを加え、飽和食塩水150mlで2回洗浄する。次いで1N水酸化ナトリウム水溶液100mlで2回抽出する。抽出液を合わせ、10%硫酸水素ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチル150mlで再抽出した。再抽出した酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル5mlを加え、粉碎し、吸引濾過することにより、5-アミノ-1-ベンジル-4-シアノ-2-ヒドロキシイミダゾールが438mg得られた(収率52%)。得られた化合物の¹H-NMRの結果を、実施例1の化合物と対比させると、一致がえられ、目的化合物と同定された。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 270MHz) δ: 9.89(1H, s, 2-OH), 7.27(5H, m, Ph), 6.49(2H, s, 5-NH₂), 4.75(2H, s, 1-CH₂Ph)

m.p.: 216-218°C

【0042】実施例 9

前述した実施例 8の条件に従い、先ず-90°Cにて、1/3当量のトリホスゲンと種々の置換ベンジルアミン等1当量及び0.8当量のジイソプロピルエチルアミンを加え、反応させた。別途、アミノマロニトリルのp-トルエンスルホン酸塩1当量に、p-トルエンスルホン酸脱離に用いるジイソプロピルエチルアミン0.8当量を加え、さらに、ジイソプロピルエチルアミン0.8当量を加えた液を、前記の反応液に添加する手法で、以下の各種イミダゾール誘導体を合成した。

(9-1) 5-アミノ-4-シアノ-2-ヒドロキシ-1-(2-メトキシベンジル)イミダゾール：トリホスゲン780mg (2.63mmol)、2-メトキシベンジルアミン1.03ml (7.90mmol)及びアミノマロニトリルp-トルエンスルホン酸塩2.00g (7.90mmol)を用いて、5-アミノ-4-シアノ-2-ヒドロキシ-1-(2-メトキシベンジル)イミダゾール790mgが得られた。(収率41%)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 270MHz) δ: 9.95(1H, s, 2-OH), 7.28-6.72(4H, m, Ph), 6.43(2H, s, 5-NH₂), 4.73(2H, s, 1-CH₂Ph), 3.86(3H, s, o-O-CH₃)

m.p.: 225-229°C

Mass m/z (rel. intensity): 244(M⁺, 26%), 121(100%), 91(75%)

(9-2) 5-アミノ-4-シアノ-2-ヒドロキシ-1-(3-メトキシベンジル)イミダゾール：トリホスゲン780mg (2.63mmol)、3-メトキシベンジルアミン

1.03ml (7.90mmol) 及びアミノマロノニトリルp-トル
エンシルホン酸塩2.00g (7.90mmol) を用いて、5-ア
ミノ-4-シアノ-2-ヒドロキシ-1- (3-メトキ
シベンジル) イミダゾール1.03gが得られた。(収率54
%)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 270MHz) δ: 9.89(1H, s, 2-OH), 7.24-6.
80(4H, m, Ph), 6.47(2H, s, 5-NH₂), 4.71(2H, s, 1-CH₂ Ph), 3.
71(3H, s, m-O-CH₃)

m.p.: 225-229°C

Mass m/z (rel. intensity): 244(M⁺, 26 %), 121(100
%), 91(75 %)

(9-3) 5-アミノ-4-シアノ-2-ヒドロキシ-
1- (4-メトキシベンジル) イミダゾール: トリホス
ゲン780mg (2.63mmol)、4-メトキシベンジルアミン
1.03ml (7.90mmol) 及びアミノマロノニトリルp-トル
エンシルホン酸塩2.00g (7.90mmol) を用いて、5-ア
ミノ-4-シアノ-2-ヒドロキシ-1- (4-メトキ
シベンジル) イミダゾール790mgが得られた。(収率41
%)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 270MHz) δ: 9.86(1H, s, 2-OH), 7.22&6.
89(each 2H, each d J=8.8Hz, Ph), 6.48(2H, s, 5-NH₂), 4.6
9(2H, s, 1-CH₂ Ph), 3.73(3H, s, p-O-CH₃)

m.p.: 194-198°C

Mass m/z (rel. intensity): 244(M⁺, 10 %), 121(100 %)

(9-4) 5-アミノ-4-シアノ-1- (3, 4-ジ
メトキシベンジル) -2-ヒドロキシイミダゾール: ト
リホスゲン780mg (2.63mmol)、3, 4-ジメトキシベ
ンジルアミン1.10ml (7.90mmol) 及びアミノマロノニ
トリルp-トルエンシルホン酸塩2.00g (7.90mmol) を用
いて、5-アミノ-4-シアノ-1- (3, 4-ジメト
キシベンジル) -2-ヒドロキシイミダゾール1.25gが
得られた。(収率58%)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 270MHz) δ: 9.95(1H, s, 2-OH), 6.95(3H,
m, Ph), 6.55(2H, s, 5-NH₂), 4.76(2H, s, 1-CH₂ Ph), 3.80(6H,
s, m-O-CH₃ & p-O-CH₃)

m.p.: 172-174°C

Mass m/z (rel. intensity): 274(M⁺, 14 %), 151(100 %)

(9-5) 5-アミノ-4-シアノ-2-ヒドロキシ-
1- (4-メチルベンジル) イミダゾール: トリホスゲ
ン780mg (2.63mmol)、4-メチルベンジルアミン1.01m
l (7.90mmol) 及びアミノマロノニトリルp-トルエン
シルホン酸塩2.00g (7.90mmol) を用いて、5-アミノ
-4-シアノ-2-ヒドロキシ-1- (4-メチルベン
ジル) イミダゾール625mgが得られた。(収率35%)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 270MHz) δ: 9.89(1H, s, 2-OH), 7.20(4H,
m, Ph), 6.48(2H, s, 5-NH₂), 4.70(2H, s, 1-CH₂ Ph), 2.28(3H,
s, p-CH₃)

m.p.: 207-211°C

Mass m/z (rel. intensity): 228(M⁺, 27 %), 105(100 %)

(9-6) 5-アミノ-4-シアノ-1- (4-フルオ

ロベンジル) -2-ヒドロキシイミダゾール: トリホス
ゲン780mg (2.63mmol)、4-フルオロベンジルアミン
0.90ml (7.90mmol) 及びアミノマロノニトリルp-トル
エンシルホン酸塩2.00g (7.90mmol) を用いて、5-ア
ミノ-4-シアノ-1- (4-フルオロベンジル) -2-
ヒドロキシイミダゾール592mgが得られた。(収率32
%)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 270MHz) δ: 9.94(1H, s, 2-OH), 7.32-7.1
8(4H, m, Ph), 6.54(2H, s, 5-NH₂), 4.76(2H, s, 1-CH₂ Ph)

m.p.: 208-211°C

Mass m/z (rel. intensity): 232(M⁺, 27 %), 109(100 %)

(9-7) 5-アミノ-1- (4-クロロベンジル) -
4-シアノ-2-ヒドロキシイミダゾール: トリホスゲ
ン780mg (2.63mmol)、4-クロロベンジルアミン0.96m
l (7.90mmol) 及びアミノマロノニトリルp-トルエン
シルホン酸塩2.00g (7.90mmol) を用いて、5-アミノ
-1- (4-クロロベンジル) -4-シアノ-2-ヒド
ロキシイミダゾール672mgが得られた。(収率34%)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 270MHz) δ: 10.02(1H, s, 2-OH), 7.48&
7.34(each 2H, each d, Ph), 6.61(2H, s, 5-NH₂), 4.84(2H,
s, 1-CH₂ Ph)

m.p.: 140-142°C

Mass m/z (rel. intensity): 250(M⁺+2, 5 %), 250(M⁺, 18
%), 127(31 %), 125(100%)

(9-8) 5-アミノ-4-シアノ-2-ヒドロキシ-
1- (α-ナフチルメチル) イミダゾール: トリホスゲ
ン780mg (2.63mmol)、α-ナフチルメチルアミン1.16m
l (7.90mmol) 及びアミノマロノニトリルp-トルエン
シルホン酸塩2.00g (7.90mmol) を用いて、5-アミノ
-4-シアノ-2-ヒドロキシ-1- (α-ナフチルメ
チル) イミダゾール1.57gが得られた。(収率75%) な
お、この化合物は、エタノールから再結晶すると分解す
ることが判明した。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 270MHz) δ: 10.02(1H, s, 2-OH), 8.21-
6.90(7H, m, naphthyl), 6.53(2H, s, 5-NH₂), 5.31(2H, s, 1-CH
₂ Naphthyl)

m.p.: 242-244°C

Mass m/z (rel. intensity): 264(M⁺, 20 %), 141(100
%), 115(21 %)

(9-9) 5-アミノ-4-シアノ-2-ヒドロキシ-
1-フェニルイミダゾール: トリホスゲン780mg (2.63m
mol)、アニリン0.72ml (7.90mmol) 及びアミノマロノ
ニトリルp-トルエンシルホン酸塩2.00g (7.90mmol)
を用いて、5-アミノ-4-シアノ-2-ヒドロキシ-
1-フェニルイミダゾール1.15gが得られた。(収率73
%)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 270MHz) δ: 10.04(1H, s, 2-OH), 7.53-
7.29(5H, m, Ph), 6.13(2H, s, 5-NH₂)

m.p.: 237-239°C

Mass m/z (rel. intensity): 264(M⁺, 20 %), 141(100

%), 115(21 %)

(9-10) 5-アミノ-1-ブチル-4-シアノ-2-ヒドロキシイミダゾール: トリホスゲン780mg (2.63mmol)、ブチルアミン0.78ml (7.90mmol) 及びアミノマロノニトリルp-トルエンスルホン酸塩2.00g (7.90mmol) を用いて、5-アミノ-1-ブチル-4-シアノ-2-ヒドロキシイミダゾール310mgが得られた。(収率2 %)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 270MHz) δ: 9.72(1H, s, 2-OH), 6.40(2H, s, 5-NH₂), 3.49(3H, t J=7.3 Hz, 1-CH₂ CH₂ CH₂ CH₃), 1.4 10 5(2H, m, 1-CH₂ CH₂ CH₂ CH₃), 1.22(2H, m, 1-CH₂ CH₂ CH₂ CH₃), 0.86(3H, t J=6.8 Hz, 1-CH₂ CH₂ CH₂ CH₃)
m.p.: 207-211°C

Mass m/z (rel. intensity): 180(M⁺, 20 %), 124(100 %)

【0043】実施例 10

5-アミノ-4-シアノ-2-ヒドロキシ-1-フェニルイミダゾール

アミノマロノニトリルのp-トルエンスルホン酸塩500mg (1.97mmol) を無水テトラヒドロフラン (THF) の 15ml に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン0.2 20 6ml (1.54mmol; 0.8当量) を加えた。室温下10分間攪拌後、フェニルイソシアネート0.21ml (1.97mmol) の無水THF溶液 (15ml) を徐々に滴下する。反応液を室温下24時間攪拌し、溶媒を減圧留去する。残渣に酢酸エチル20mlを加え、飽和食塩水20mlで2回洗浄する。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (CHCl₃: CH₃OH=100:1) にて精製して、5- 30 アミノ-4-シアノ-2-ヒドロキシ-1-フェニルイミダゾールが196mg得られた(収率50%)。

【0044】実施例 11

なお、実施例1に記載した5-アミノ-1-ベンジル-4-シアノ-2-ヒドロキシイミダゾールの合成反応条件において、用いるジイソプロピルエチルアミンの添加量のみを換え、その収率を比較した。アミノマロノニ* 表2

* リルp-トルエンスルホン酸塩に対する収率と、用いるジイソプロピルエチルアミンの添加量のアミノマロノニトリルp-トルエンスルホン酸塩に対する当量数を対比させると、下記の表に示す結果となった。

【表1】

表1

ジイソプロピルエチルアミン

添加量 (当量数)	収率 (%)
0.8	70-86
0.9	84
1.0	19
1.1	22

この比較において、ジイソプロピルエチルアミンの添加量が0.8~0.9当量においては、アミノマロノニトリルp-トルエンスルホン酸塩からp-トルエンスルホン酸が脱離して生成する遊離のアミノマロノニトリルに対して、ほぼ定量的に反応が進むことが判明する。従って、この範囲の使用量が好ましいと判断される。

【0045】実施例 12

なお、実施例8に記載した5-アミノ-1-ベンジル-4-シアノ-2-ヒドロキシイミダゾールの合成反応条件において、用いるジイソプロピルエチルアミンの添加量のみを換え、その収率を比較した。アミノマロノニトリルp-トルエンスルホン酸塩に対する収率と、用いるジイソプロピルエチルアミンの添加量のアミノマロノニトリルp-トルエンスルホン酸塩に対する当量数を対比させると、下記の表に示す結果となった。なお、当初ベンジルアミンとともに添加する量をA、アミノマロノニトリルp-トルエンスルホン酸塩の溶液に添加する量をBとする。

【表2】

ジイソプロピルエチルアミン

添加量 (当量数)		収率 (%)
A	B	
0.8	(0.8+0.8)	52
1.0	(1.0+1.0)	trace
2.0	1.0	trace
1.6	0.8	48

この比較において、トリホスゲンとの反応で派生する塩化水素の除去に必要となる量、ならびに、アミノマロノニトリルp-トルエンスルホン酸塩からp-トルエンスルホン酸が脱離して遊離のアミノマロノニトリルが生成 50

するに必要となる量、それぞれに対して、ジイソプロピルエチルアミンの添加量が0.8当量においては、より高い収率で反応が進むことが判明する。従って、化学量論量よりも僅かに少ない、即ち、0.8~0.9当量に

相当する範囲の使用量が好ましいと判断される。

【0046】実施例 13

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メチルアデニンアセトアミジン塩酸塩1.34g (14.02mmol) 及び金属ナトリウムNa258mg (11.22mmol) を無水エタノールに溶解し、室温下30分間攪拌後、析出した結晶を濾別する。濾液に5-アミノ-1-ベンジル-4-シアノ-2-ヒドロキシイミダゾール300mg (1.40mmol) を加え、48時間熱還流する。溶媒を減圧留去し、残渣に水(10ml)を加え、粉碎し吸引濾取すると、9-ベンジル-8-ヒ

* (収率70%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ:10.08(1H,s,8-OH),7.28(5H,m,Ph),6.33(2H,s,6-NH₂),4.88(2H,s,9-CH₂Ph),2.30(3H,s,2-CH₃)

m.p.: >300°C

Mass m/z (rel. intensity):255(M⁺,100%),226(32%),164(36%)

上記の反応において、用いるアセトアミジン塩酸塩、Naの量、ならびに、熱還流時間を換え、その際の収率を比較した。

【表3】

表3

アセトアミジン塩酸塩	Na	熱還流時間	
添加量 (当量数)		(時間)	収率 (%)
1.5	1.5	24	38
5.0	4.0	48	67
10.0	8.0	48	70
10.0	20.0	48	— (未反応)

この対比においては、アセトアミジン塩酸塩を大過剰量用い、その際には、この塩酸塩から、遊離のアセトアミジンを生成するに要するNaを該アセトアミジン塩酸塩の0.8当量に止めた際に、より高い収率が達成されている。また、Naを過剰に加えると、系内に生成した過剰のエトキシドが、イミダゾール誘導体とナトリウム塩を形成するため、目的の付加・閉環反応を阻害するため、収率の低下を引き起こすと推断される。参考例 1

5-アミノ-1-ベンジル-4-シアノ-2-メルカプトイミダゾール

アミノマロニトリルのp-トルエンスルホン酸塩500mg (1.97mmol) を無水テトラヒドロフラン (THF) の15mlに懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン0.28ml (1.58mmol; 0.8当量) を加えた。室温下10分間攪拌後、ベンジルイソチオシアネート0.79ml (5.92mmol) の無水THF溶液を徐々に滴下する。反応液を40°Cで30時間攪拌し、溶媒を減圧留去する。残渣をクロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、5-アミノ-1-ベンジル-4-シアノ-2-メルカプトイミダゾールが247mg得られた。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ:7.54(1H,s,2-SH),7.30(5H,m,Ph),6.45(2H,s,5-NH₂),4.75(2H,s,1-CH₂Ph)

Mass m/z (rel. intensity):230(M⁺,55%),91(100%)

【0047】参考例2

本発明に係る8-ヒドロキシアデニン誘導体の薬理的作用; インターフェロン生合成誘導活性の評価例を以下に示す。

インターフェロン生合成誘導活性

1. 実験方法

1) 実験動物

C3H/HeJ系マウスの雄性(5-8週齢)を使用(日本クレア(株)より入手)。

2) 試薬

MEM(阪大微研)、FCS(GIBCO社製又はFiltron社製)、DMSO(ナカテック)

3) 被験化合物

被験化合物をそれぞれ1mg程度、正確に秤量し、DMSOで溶解し、被験化合物の1又は10mMの溶液を作成する。この溶液をさらに培地(MEM+10%FCS)で500倍に希釈してサンプル液として使用した。

4) 脾細胞および培養上清の調製

マウス2-3匹を1週間予備飼育した後、脾臓を摘出した。PBS(-)溶液中で、脾臓よりピペッティングにより、均一な細胞浮遊液を調製した。この細胞浮遊液を遠心し(1200rpm, 5min., 4°C)、上清を除去した。氷冷0.2%食塩水4mlを加えて素早く懸濁させ、30秒後に氷冷1.6%食塩水4mlを加えて遠心し、上清を除去した。PBS(-)溶液10mlを加えて懸濁し、遠心後上清を除去した。培地(MEM+10%FCS)10mlを加えて懸濁し、遠心後上清を除去した。さらに、培地5mlで懸濁させ、細胞数を調整した(トリパンブルー染色、2×10⁶ cells/ml)。得られた細胞調整液を24ウェルプレートに注入(0.5ml/well)した後、それぞれにサンプル液0.5ml/wellを加えて、インキュベート(37

℃、5%炭酸ガス)を24時間行った。培養上清をろ過(0.22 μ m)し、バイオアッセイサンプルとして、-20℃で保存した。

【0048】5)培養上清中のインターフェロン- α の定量

単層培養したL細胞(大日本製薬(株))をトリプシン処理し、直ちに培地を加え、ピペettingにより、細胞懸濁液を調整する(4×10^5 cell/ml)。96ウェルプレート(住友ベークライト社製)の全ウェルに細胞液を100 μ lずつ注入し、約6時間インキュベートした(37℃、5%炭酸ガス)。希釈プレートで段階希釈された標準マウスIFN(Lee Bio Molec. Res.社製)と上記バイオアッセイサンプルをアッセイプレートに50 μ lずつ添加する。なお、未感染細胞対照群およびウイルス感染対照群には、培地のみ50 μ lを添加する。約18時間インキュベートした後、アッセイプレートの培養液を除去した。希釈されたウシ水泡性口内炎ウイルス液(家畜衛生試験所より分与のウイルスをBHK細胞でクローニング(3.7×10^8 PFU/ml)し、その原液を300倍に希釈する)をウイルス未感染対照群を除く全てのウェルに100 μ lずつ添加した。ウイルス未感染対照群には培地のみ100 μ l添加した。約48時間インキュベート *

表4

インターフェロン誘導活性

実施例番号	インターフェロン誘導活性 (IU/ml)	
	(0.1 μ M)	(1 μ M)
5	93	46
7	29	18

【0050】

【発明の効果】本発明方法により、8-ヒドロキシアデ

* 後、アッセイプレート上のウイルス液を吸引除去した。全ウェルに染色液(ニュートラルレッド)を50 μ lずつ添加し、45分間インキュベートした。染色液を吸引除去し、PBS(-)でウェル内を洗浄した。PBS(-)の除去後、UVランプを10時間照射し、ウイルスを不活性化する。0.1M NaH₂PO₄と99.5%エタノールの1:1混合液を100 μ lずつ各ウェルに添加し、プレートミキサーで約5分間攪拌した。その後、プレートリーダーで540nmの吸光度を測定した。

6)測定結果

結果を表4に示す。本発明に係る8-ヒドロキシアデニン誘導体はインターフェロンの生合成誘導活性を有することが明らかとなった。その他、本発明の方法で合成できる8-ヒドロキシアデニン誘導体化合物の示すインターフェロンの生合成誘導活性に関しては、既に別の方法で合成された9-ベンジル-8-ヒドロキシアデニン誘導体、9-ベンジル-8-メルカプトアデニン誘導体等にインターフェロン生合成誘導活性があることが見出されている(WO98/01448号国際公開公報などを参照)。

【0049】

【表4】

ニン誘導体、並びにその合成中間体を効率よく製造することができる。

and anticancer agents and inflammation inhibitors)

IT 1839-18-5P
 RL: IMF (Industrial manufacture); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
 (preparation of adenine derivs. as interferon secretion inducers, antiviral and anticancer agents and inflammation inhibitors)

IT 383-63-1 426-65-3 3815-69-8 5451-40-1
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
 (preparation of adenine derivs. as interferon secretion inducers, antiviral and anticancer agents and inflammation inhibitors)

IT 1643-90-9P 1841-06-1P 56046-25-4P 112779-09-6P 229025-07-4P 229025-10-9P
 RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)
 (preparation of adenine derivs. as interferon secretion inducers, antiviral and anticancer agents and inflammation inhibitors)

OSC.G 5 THERE ARE 5 CAPLUS RECORDS THAT CITE THIS RECORD (5 CITINGS)
 UPOS.G Date last citing reference entered STN: 28 Dec 2009
 OS.G CAPLUS 2009:1573567; 2008:1157747; 2007:1404305; 2004:143153; 2002:946287

=> E JP2000159767/PN

E1 1 JP2000159765/PN
 E2 1 JP2000159766/PN
 E3 1 --> JP2000159767/PN
 E4 1 JP2000159768/PN
 E5 1 JP2000159769/PN
 E6 1 JP2000159770/PN
 E7 1 JP2000159771/PN
 E8 1 JP2000159772/PN
 E9 2 JP2000159773/PN
 E10 1 JP2000159774/PN
 E11 1 JP2000159775/PN
 E12 1 JP2000159776/PN

=> S E3

L3 1 JP2000159767/PN

=> D L3 ALL

L3 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2010 ACS on STN
 AN 2000:388909 CAPLUS Full-text
 DN 133:4552
 ED Entered STN: 13 Jun 2000
 TI Preparation of 8-hydroxyadenines as interferon inducers
 IN Hirota, Kosaku; Sajiki, Hirotaka
 PA Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd., Japan; Japan Energy K. K.
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 16 pp.
 CODEN: JKXXAF

DT Patent

LA Japanese

IC ICM C07D473-24

ICS C07D233-90; C07D473-16; C07D473-18; C07D473-34

CC 26-9 (Biomolecules and Their Synthetic Analogs)

Section cross-reference(s): 1

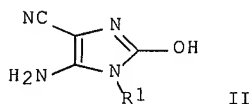
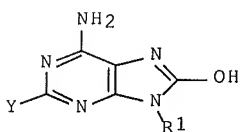
FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 2000159767	A	20000613	JP 1998-353875	19981126 <--
PRAI	JP 1998-353875		19981126		

CLASS

PATENT NO.	CLASS	PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES
-----	-----	-----

JP 2000159767 ICM C07D473-24
 ICS C07D233-90; C07D473-16; C07D473-18; C07D473-34
 IPCI C07D0473-24 [ICM,7]; C07D0233-90 [ICS,7]; C07D0473-16
 [ICS,7]; C07D0473-18 [ICS,7]; C07D0473-34 [ICS,7]
 IPCR C07D0233-00 [I,C*]; C07D0233-90 [I,A]; C07D0473-00
 [I,C*]; C07D0473-16 [I,A]; C07D0473-18 [I,A];
 C07D0473-24 [I,A]; C07D0473-34 [I,A]
 OS CASREACT 133:4552; MARPAT 133:4552
 GI



- AB Title compds. I [Y = (un)substituted lower alkyl, aryl, NH₂, OH, SH; R₁ = (un)substituted lower alkyl, aralkyl, aryl] are prepared by cyclization of (NC)2CHNH₂ with R₁NCO (R₁ = same as I) and reaction of imidazoles II (R₁ = same as I) with H₂NCX:NH [X = (un)substituted lower alkyl, aryl, NH₂, OH] or R₂NCS (R₂ = acyl). Aminomalononitrile was reacted with benzoyl isocyanate in THF in the presence of (iso-Pr)₂NEt at room temperature for 24 h to give 84% 5-amino-1-benzyl-4-cyano-2-hydroxyimidazole, which was reacted with benzoyl isothiocyanate in THF at room temperature for 24 h and reacted with MeI in DMF in the presence of K₂CO₃ at room temperature for 2 h to give 9-benzyl-8-hydroxy-2-methylthioadenine showing good interferon inducing activity.
- ST hydroxyadenine prepn interferon inducer; aminomalononitrile cyclization isocyanate; aminocyanimidazole cyclization aminoiminomethane
- IT Interferons
 RL: BSU (Biological study, unclassified); BIOL (Biological study) (inducers; preparation of hydroxyadenines as interferon inducers)
- IT 226908-20-9P 226908-39-0P
 RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); IMF (Industrial manufacture); RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent); USES (Uses) (preparation of hydroxyadenines by cyclization f aminomalononitriles with isocyanates and cyclization with aminoiminomethanes or thioisocyanates)
- IT 226906-66-7P 226906-70-3P 226907-46-6P
 RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); IMF (Industrial manufacture); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses) (preparation of hydroxyadenines by cyclization f aminomalononitriles with isocyanates and cyclization with aminoiminomethanes or thioisocyanates)
- IT 226908-19-6P 226908-37-8P 271598-01-7P 271598-02-8P 271598-03-9P 271598-04-0P 271598-05-1P 271598-06-2P 271598-07-3P 271598-08-4P 271598-09-5P 271598-10-8P
 RL: IMF (Industrial manufacture); RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent) (preparation of hydroxyadenines by cyclization f aminomalononitriles with isocyanates and cyclization with aminoiminomethanes or thioisocyanates)
- IT 62-53-3, Benzenamine, reactions 100-46-9, Benzylamine, reactions 103-71-9, Phenyl isocyanate, reactions 104-84-7, 4-Methylbenzylamine 104-86-9, 4-Chlorobenzylamine 109-65-9, Butyl bromide 109-73-9, Butylamine, reactions 118-31-0, α -Naphthylmethylamine 140-75-0, 4-Fluorobenzylamine 532-55-8, Benzoyl isothiocyanate 622-78-6, Benzyl isothiocyanate 2393-23-9, 4-Methoxybenzylamine 3173-56-6, Benzyl

isocyanate 5071-96-5, 3-Methoxybenzylamine 5098-14-6,
Aminomalononitrile p-toluenesulfonate 5763-61-1,
3,4-Dimethoxybenzylamine 6850-57-3, 2-Methoxybenzylamine 132740-43-3,
4-Fluorobenzyl isocyanate

RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

(preparation of hydroxyadenines by cyclization of aminomalononitriles with
isocyanates and cyclization with aminoiminomethanes or thioisocyanates)